Ueber den Einfluss

von

Chloralhydrat, Chinolin, Chinin und Antipyrin

auf die

Wärmeproduktion von Kaninchen.

Inaugural-Dissertation

VERFASST UND DER

HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT ZU

ERLANGEN

zur

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

vorgelegt am 18. Juli 1890

von

Arthur Friedmann

aus Berlin.

WÜRZBURG

Druck der Ferdinand Röhrl'schen Buchdruckerei

1890.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät zu Erlangen

Referent: Herr Prof. Dr. *Rosenthal.*

Seinen geliebten Eltern

gewidmet

vom Verfasser.

Wärmemessungen an Tieren und Menschen sind schon in früheren Zeiten oft Gegenstand wissenschaftlicher Arbeiten gewesen.

Dass die im Verhältnis zur aufgewandten Mühe erreichten Erfolge jedoch gering waren, dafür ist der Grund wohl zum grössten Teile in einer mehr oder weniger grossen Ungenauigkeit der angewandten Apparate zu suchen.

Die Beseitigung aller Mängel, die hier in Frage stehen, ist nun durch das *Rosenthal*'sche Calorimeter erreicht worden, bezüglich dessen Construktion ich auf die Arbeiten von *J. Rosenthal* und *C. Rosenthal*[1]) verweise.

Es sind mit diesem Apparate Versuche am menschlichen Arme und an Kaninchen, Hunden und Katzen in der verschiedensten Weise nach bestimmten Rücksichten gemacht worden. Ich nenne hier nur die Arbeiten von *Zenetti*, *Loewy* und *Dürrbeck*[2]), welche die Einwirkungen verschiedener Lebensverhältnisse, teils physiologischen, teils pathologischen, unter denen sich die Tiere resp. der menschliche Arm befinden, auf ihre

---

[1]) Archiv für Anatomie und Physiologie. Jahrgang 1888-89.

[2]) Diese Arbeiten sind als Erlanger Dissertationen gedruckt worden,

Wärmeproduktion und ihre Wärmeabgabe zum Gegenstand haben.

Meine Aufgabe nun soll es sein, festzustellen, in wieweit wir eine Einwirkung von Medikamenten auf Wärmeproduction und Wärmeabgabe bei Kaninchen nachzuweisen im Stande sind.

Wir werden zuerst über eine Reihe normaler Versuche zu berichten haben, die den Zweck verfolgen, die Eigentümlichkeiten der verschiedenen, benützten Tiere zu charakterisieren und die verschiedenen Schwankungen, denen naturgemäss ein jedes Versuchstier unterworfen ist, wenigstens annähernd zu normiren. Die Wahl der betreffenden Medikamente ist natürlich eine unbeschränkte; ich habe Chloralhydrat mit Morphium, Chinolin, Chinin und Antipyrin, mit Rücksicht auf ihre bekannte Wirkung hinsichtlich der Wärmeabgabe und Produktion gewählt.

Obgleich ich die Construction des Apparates als bekannt voraussetze, will ich doch mit einigen Worten wenigstens die Vorbereitung und den Hergang eines Versuches mit demselben kennzeichnen.

Das Versuchstier soll in einem gut genährten Zustande und, soweit sich dies beurteilen lässt, gesund sein. Es wird unmittelbar vor dem Versuche der Barometerstand abgelesen und derselbe auf die Temperatur 0° reduzirt; zum Thermometerstande (nach Celsius) wird 272,6 hinzuaddirt, um dessen Wert nach der absoluten Skala zu erhalten. Ich muss die hierauf führenden Theorien als bekannt voraussetzen und verweise bezüglich ihrer Herleitung auf *J. Rosenthal* Lehrbuch der Hygiene und die physikalischen Lehrbücher. Dann wird das Kaninchen — denn mit diesen allein wurden Versuche

gemacht — aus dem Behälter genommen, gewogen und seine Temperatur im rectum genau bestimmt.

Man notirt ferner Stand des rechten und linken, am Apparate befindlichen Thermometers — sie dürfen nicht wesentlich, höchstens um 2 bis 3 Zehntel Grade verschieden sein — und die Anfangszeit des Versuches. Sodann schliesst man die Hähne, durch welche der kalorimetrische Luftraum mit der Zimmerluft in Verbindung steht.

Ist dies geschehen, so setzt man das Tier in den Apparat, schliesst die Oeffnung in der vorgeschriebenen Weise nnd setzt die Ventilationsvorrichtung, von deren Funktionsfähigkeit man sich vor jedem Versuche zu überzeugen hat, in Thätigkeit. Bezüglich der Aufstellung des Apparates will ich noch hinzufügen, dass dieselbe durch die eventuellen Einflüsse äusserer Wärmeschwankungen in der Weise bedingt ist, dass alle Teile des Apparates gleichmässig derselben zugänglich sein müssen.

Den Einflüssen, welche die gegen die Mitte des Tages sich steigernde Temperatur auf den Apparat ausüben würde, geht man entweder dadurch aus dem Wege, dass man es durch Schutzvorrichtungen vermeidet, direktes Sonnenlicht auf ihn fallen zu lassen, oder dass man darauf achtet, dass beide Cylinder gleichmässig beschienen werden.

Das in den Apparat gesetzte Tier ist eine Wärmequelle, welche die Temperatur der dasselbe umgebenden Luft, also des Hohlraums zwischen innersten und mittleren Cylinder, und im weiteren Verlaufe auch die des Hohlraums zwischen äusseren und mittleren Cylinder, gleichmässig erhöht. Die im ersteren Raum erwärmte Luft dehnt sich nun nach bekannten physikalischen Gesetzen aus und es sinkt daher das Mano

meter um eine bestimmte Anzahl von Teilstrichen auf der dureh das Tier erwärmten Seite in demselben Verhältniss, wie es auf der andern Seite in der gleichen Anzahl steigt. Den Höhepunkt, d. h. einen festen Stand des Manometers wie des Thermometers sehen wir dann erreicht, wenn die von dem Tiere abgegebene Wärme gleich der von den Cylindern abgegebenen ist. Dann treten nur noch ganz geringe Schwankungen auf, die bald aufhören.

Nimmt man ein Tier, das bereits längere Zeit im Apparat war, für ein paar Minuten heraus, etwa um seine Temperatur oder sein Gewicht nach einer bestimmten Zeit festzustellen, so bemerkt man einen geringeren Ausschlag des Manometers und ein Sinken des Thermometers in dem Teile des Apparates, in dem das Tier sich befand.

Thut man das Tier dann wieder in den Apparat hinein, so ist der Höhepunkt bald wieder erreicht und bleibt annähernd constant.

Es sei hierbei erwähnt, dass ausnahmslos bei allen Versuchen der linke Cylinder benutzt wurde, unter dem wir uns denjenigen denken wollen, der dem linken Auge eines mit dem Gesichte gegen den Apparat Sitzenden, gegenüberliegen würde.

Die Gleichung nach der wir jeden Versuch auszurechnen haben, findet sich in den kalorimetrischen Untersuchungen von *J. Rosenthal — Erlangen* entwickelt, welche im Archiv für Anatomie und Physiologie 1889 S. 1 ff. veröffentlicht sind. Sie heisst:

$$n = E.\,m.\frac{Ta}{ba}$$

Es bedeutet n die gesuchte Grösse, also die Anzahl der produzierten Sekundenkalorien, E ist für jeden

Apparat ein beständiger Faktor, für den von mir benutzten 0,014684, m der constante Stand des Manometers, Ta die absolute Höhe des Thermometers und ba die des Barometers bei Beginn des Versuches. Wollte ich von der Herleitung dieser Gleichung mehr sagen, so würde es mich zu weit führen; sei es mir also gestattet, im Rahmen dieser Arbeit, mich mit dem Gesagten begnügen zu dürfen.

Wir gehen jetzt an die eigentlichen Versuche, indem wir noch bemerken wollen, dass von 10 zu 10 Minuten, später auch in grösseren Intervallen Manometer- und Thermometerstand abgelesen wurde und dass wir unter Th. l., Th. r. das rechte und linke Thermometer verstehen; alles weitere werden wir an den Versuchen selbst sehen und behalten wir uns vor, über etwaige, sich ergebende Schwierigkeiten an der Stelle, wo sie sich finden werden, zu berichten.

Versuch I. 5. V. 1890, Kaninchen III.

Ta = 288,1
ba = 727,7

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
11 h 20	15,5	15,5	—
30	18	15,6	92
40	19,2	15,7	122
50	19,7	15,8	143
12 h	19,85	15,88	160
10	19,92	15,9	168
20	20	15,9	167
30	20,1	15,98	170
40	20,3	16	170

$$n = E.\ m.\frac{Ta}{ba}$$

log. E = 0,16685 —
log. m = 2,23045
log. Ta = 2,45954
log. 1/ba = 7,13805 — 10

log. n = 0,99489 — 1
n = 0,9883

Versuch II 5. V. 1890 Kaninchen I.

Ta = 288,9
ba = 727,7

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
4 h. 5	16,3	16,3	—
4 h. 15	18,5	16,1	153
25	19,8	16	200
35	20,2	15,95	210
45	20,6	15,85	225
55	21,1	15,75	226
5 h. 5	21,25	15,7	226
15	21,12	15,7	227

$$n = \frac{E\ m\ Ta}{ba}$$

log. E = 0,16685 — 2
log. m = 2,35411
log. Ta = 2,46075
log. 1/ba = 7,13745 — 10

log. n = 0,11916
n = 1,3157

Versuch III 6. V. 1890 Kaninchen III.

Ta = 289,6
ba = 728,9

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
3 h 45	17,1	17	—
4 h	20,6	17,12	125
4 h 15	22	17,5	158

4 h 30	22,1	17,6	I56
4 h 35	22,2	17,6	158
4 h 45	22,4	17,75	163
4 h 55	22,5	17,8	161

$$n = E \cdot m \cdot \frac{Ta}{ba}$$

log. E = 0,16685 — 2
log. m = 2,20683
log. Ta = 2,46180
log. ba = 7,13733 — 10
log. n = 0,97281
n = 0,9393

Versuch IV Kaninchen III.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
5 h	22,5	17,8	161
15	23,18	17,9	181
30	23,12	18,1	179
35	23,12	18,2	177
40	23,11	18,18	174

n = 1,033.

Versuch V 7. V. 1890 Kaninchen II.

Ta. = 287,8
ba = 728,1

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
10 h 25	15,2	15,1	—
11 h 30	19,9	15,35	192
40	19,95	15,38	191
45	20	15,4	188

n = 1,091.

Versuch VI Kaninchen I.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
11 h 50	20	15,4	188
55	20,85	15,5	215

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
1 h 10	21,3	15,8	219
15	21,28	15,85	215

n = 1,248.

Versuch VII Kaninchen III

Ta = 289,2

ba = 728,1.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
2 h 30	16,7	16,6	—
2 h 45	21	17	152
3 h	2,05	17,25	199
15	22,52	17,43	200
20	22,6	17,5	196
25	22,7	17,6	195

n = 1,137

Versuch VIII 7. V. 90 Kaninchen II.

Ta = 290,4

ba = 728,1

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
3 h 30	22,7	17,6	195
40	22,8	17,8	180
50	22,9	17,93	180
4 h	23,1	18,1	180

n = 1,054

Versuch IX Kaninchen I.

Ta = 291,0

ba = 728,1

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
4 h 5	23,1	18,1	180
15	23,6	18,25	206
22	23,85	18,35	209
35	24,25	18,5	207
45	24,3	18,6	205

n = 1,227.

Versuch X 8. V. 1890 Kaninchen II.

Ta = 293,7

ba = 722,6.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
10 h 55	17,3	17,3	—
11 h 25	21,6	17,48	169
45	22,2	17,7	185
55	22,6	17,75	193
12 h	22,7	17,9	200
5	22,75	17,9	200

n = 1,194.

Versuch XI Kaninchen III.

Ta = 921,8

ba = 722,6.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
3 h	19,3	19,1	—
15	23,1	19,5	163
30	24,4	19,7	196
40	24,6	19,75	195
45	24,5	19,8	190

n = 1,127.

Versuch XII 8. V. 1890 Kaninchen I.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
3 h 45	24,5	19,8	190
4 h	24,9	19,93	207
15	25,2	20	228
20	25,4	20,1	235
30	25,55	20,1	228
40	25,35	20,1	223

n = 1,322.

Versuch XIII Kaninchen II.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
4 h 40	25,35	20,1	223

50	25,25	20,1	204
5 h	25,2	20,15	203
15	25,3	20,1	205

n = 1,210.

Versuch XIV 9. V. 1890 Kaninchen III.

Ta = 291,7

ba = 726,1.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
11 h 10	19,2	19,1	—
15	20,8	19,2	73
12 h	23,35	19,35	170
10	23,4	19,4	180
20	23,4	19,35	181

n = 1,068.

Zusammenstellung der Versuchsergebnisse.

Kaninchen I.

1) Nach 1 St. 10 Min.
Th. l. 21,12. Th. r. 15,7. Man. 227
2) Nach 1 St. 25 Min.
Th. l. 21,28. Th. r. 15,85. Man. 215
3) Nach 45 Min.
Th. l. 24,3. Th. r. 18,6. Man. 209.
4) Nach 1 Stunde.
Th. l. 25,35. Th. r. 20,1. Man. 223.

Kaninchen II.

1) Nach 20 Minuten.
Th. l. 20. Th. r. 15,4. Man. 190.
2) Nach 30 Minuten
Th. l. 23,1. Th. r. 18,1. Man. 180.
3) Nach 1 St. 10 Minuten
Th. l. 22,75. Th. r. 17,9. Man. 200.

4) Nach 40 Minuten
Th. l. 25,35. Th. r. 20,2. Man. 204.

Kaninchen III.

1) Nach 1 St. 20 Minuten
Th. l. 20,3. Th. r. 16. Man. 170.
2) Nach 1 Stunde
Th. l. 22,4. Th. r. 17,8. Man. 163.
3) Nach 40 Minuten
Th. l. 23,11. Th. r. 18,18. Man. 174,
4) Nach 55 Minuten
Th. l. 24,5. Th. r. 17,6. Man. 195.
5) Nach 45 Minuten
Th. l. 24,5. Th. r. 19,8. Man. 190.
6) Nach 1 Stunde 10 Minuten
Th. l. 23,4. Th. r. 19,35. Man. 181.

n.

Kan. I.	Kan. II.	Kan. III.
1,3157	1,091	0,9883
1,248	1,054	0,9393
1,227	1,194	1,033
1,322	1,210	1,137
		1,127
		1,068

Mittlere Werte für n:

1,2885	1,13725	1,048766

Maximalwerte für n:

1,322	1,210	1,127

Minimalwerte für n:

1,227	1,054	0,939

Wir sehen an der oben beschriebenen Versuchsreihe, und besser noch an den zum Schlusse gemachten Zusammenstellungen, die Grenzen, innerhalb deren sich die Werte von n bewegen und ziehen daraus den Schluss,

dass Kaninchen I die meiste, Kaninchen III die wenigste Wärme produziert und abgiebt. Ebenso bemerkt man, dass die Schwankungen in der Wärmeproduktion bei den einzelnen Versuchen am grössten bei Kaninchen III, am geringsten bei Kaninchen I sind.

Wir gehen nunmehr zu den eigentlichen Versuchen mit Medicamenten über. Zur Injection benutzen wir für die erste Versuchsreihe eine Lösung von

20 gr. Chloralhydrat
0,1 gr. Morph. muriat.

zu 100 ccm. aufgelöst

Von grösster Wichtigkeit, und daher ganz besonders achtsam vorzunehmen, sind die Messungen der Körpertemperatur des Versuchstiers vor einem jeden Versuche, vor dem Injizieren und am Schlusse des Versuchs. Ebenso genau ist das Körpergewicht vor Beginne und zum jedesmaligen Schlusse festzustellen. Wir berechnen in derselben Weise, wie bisher und unterscheiden von jetzt ab m_1, m_2, n_1 und n_2 d. h. die Werte vor und nach jeder Injection. Wir haben von diesem n_2 jedoch jedesmal, wenn die Temperatur des Tieres nach dem Versuche gesunken oder gestiegen ist, einen Wert abzuziehen, bezw. hinzuzuaddiren, der sich aus 3 Faktoren zusammensetzt, der Durchschnittszahl zwischen dem Körpergewicht des Tieres zu Anfang und zum Schlusse des Versuches, der Differenz der Körpertemperaturen zwischen diesen Zeitpunkten und einem constanten Faktor 0,8, der mittleren specifischen Wärme der Gewebe des Tieres.

Bezüglich der Ableitung dieser Gleichung verweise ich auf die kalorimetrischen Untersuchungen von *J. Rosenthal*. Da wir mit Secundenkalorien rechnen, haben mir den gefundenen Wert durch die Anzahl der, von

der ersten Herausnahme des Tieres aus dem Apparate bis zum Schlusse des Versuches verflossenen Secunden, zu dividieren und diese Wärmemenge pro Secundenkalorie von dem jedesmaligen n_2 zu subtrahieren, resp. zu demselben zu addieren, wodurch wir eine neue Grösse — wir wollen sie berichtigtes n_2 nennen, — erhalten.

Es erhellt, dass, wenn die Temperatur des Tieres während des Versuches constant geblieben ist, wir eine solche Berichtigung von n_2 nicht vorzunehmen haben, da einer der drei Faktoren gleich 0, das ganze Produkt also auch gleich 0 geworden ist; ebenso dass, wenn die Temperatur während des Versuches gestiegen ist, wir es mit keinem Wärmeverlust, sondern mit einer Wärmezunahme zu thun haben und folglich zur Berichtigung von n_2 unsern Wert (das Produkt der drei genannten Faktoren) zu n_2 zu addieren haben.

In welcher Weise sich dieses praktisch darstellt, werden wir am Besten aus den Versuchen selbst ersehen, die ich nunmehr folgen lasse.

Versuch I. 13. V. 90. Kaninchen II.

Gew. 1450 gr. Körp.-Temp. 39,3

Ta = 192,9

ba = 722,1

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
3 h 40	21,0	21,0	—
4 h 5	24,4	20,8	150
15	25	20,85	170
30	25,2	20,9	191
35	25	20,9	165
45	24,5	20,9	193,5

Körper-Temperatur 39

Nach Injektion von 2 ccm

20 gr. Chloralhydrat

0,1 gr. Morph. muriat

zu 100 ccm aufgelöst.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
5 h	23,8	21	190
10	25,3	21	195
20	25,8	21	220
30	25,85	21	223
40	25,8	20,95	237
50	25,6	20,8	228
6 h	25,4	20,6	230

Körpertemperatur 37,3.

$$n_1 = \frac{E.\ m_1\ Ta}{ba} \qquad n_2 = \frac{E.\ m_2\ Ta}{ba}$$

log. E = 0,16685 — 2	log. E = 0,16685 — 2
log. m_1 2,28668	log. m_2 = 2,36173
log. Ta = 2,46672	log. Ta = 2,46672
log. 1/ba = 7,14140 — 10	log. 1/ba = 7,14140 — 10
log. n_1 = 0,06165	log. n_2 = 0,13670
n_1 = 1,153	n_2 = 1,370

Verlust = Gew. × 0,8 × Temp.-Diff. (2,4)
= 1450 . 0,8 . 1,7 = 1972
1972 ca. in 4500 Sec.
also in 1 Sec. 0,439

n_2 = 1,370
— Verlust = 0,439
berichtigtes n_2 = 0,931

Versuch II. 15. V. 90. Kaninchen III
Gew. 1160 gr. Körp. Temp. 39,2
Ta = 287,4
ba = 740,4

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
9 h 40	14,7	14,7	—
50	17,3	14,7	140
10 h	18,8	14,8	158
10	18,8	14,8	163
20	18,9	14,8	165
30	19	14,8	167,5
40	19	14,8	170

K. T. 39,2

Nach Injection vom 1 ccm ders. Lös.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
10 h 40	19	14,8	170
50	19,5	14,8	221
11 h	29,8	14,9	269
10	21,4	14.95	291
20	21,9	15	293
30	22	15	291.5
35	22,1	15	291

K. T. 34,2

$n_1 = 0{,}969$ $n_2 = 1{,}662$
— Verl. = 1,293
berichtigtes $n_2 = 0{,}379$

Versuch III 15. V. 90. Kaninchen I.
Gew. 1615 gr. Körper. Temp. 38,9
Ta = 288,5
ba = 740,4

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
3 h 35	16	15.8	—
42	19,35	15,95	140
4 h	21	16,1	198
15	21,4	16,25	210,5
20	21,6	16,4	213
27	21,75	16,5	315
33	21,8	15,5	218

K. T. 38,9

Nach Injection von 1,5 ccm ders. Lös.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
4 h 35	21,8	16,5	194
45	22,3	16,8	238
4 h 50	22,8	16,9	250
5 h	23,1	17	246
5	23,1	17	246
10	23,1	17	245

K. T. 38,2

$n_1 = 1{,}247$ $n_2 = 1{,}431$

— Verl. = 0,43

berichtigtes $n_2 = 1{,}001$

Versuch IV. 16. V. 90. Kaninchen I.

Gew. 1551 gr. Körp.-Temp. 38,9

Ta = 290,4

ba = 733,4

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
11 h	17,25	17,2	—
15	20,5	17,5	118
30	21,9	17,75	175
40	22,4	17,8	190
50	22,5	17,83	193

12 h	22,6	17,88	197
10	22,6	17,9	199
15	22,6	17,9	199

K. T. 38,9

Nach Injektion von 0,5 ccm ders. Lös.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
12 h 30	21,6	17,9	130
1 h	22,7	17,9	165
1 h 10	22,9	17,93	173
30	23,3	18,5	211
35	23,4	18,5	211

K. T. 38,2

$n_1 = 1{,}1555$ $n_2 = 1{,}225$

— Verl. = 0,181

berichtigtes $n_2 = 1{,}044$

Versuch V. 16. V. 90. Kaninchen III.

Gew. 1175 gr. Körp.-Temp. 39,4.

Ta = 290,8

ba = 734,4

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
2 h 50	19,2	19,2	—
3 h 15	22,7	19,5	95
25	22,8	19,4	120
30	22,9	19,5	140
40	23,0	19,6	155
50	23,15	19,63	166
4 h	23,2	20	167

K. T. 39,4

Nach Injektion von 0,5 ccm ders. Lös.

Zeit	Th. l.	Ph. r.	Man.
4 h 10	23,2	20	167
20	24,1	20	197

4 h 30	24,6	20,1	223
40	25,1	20,2	244
45	25,2	20,25	246
50	25,4	20,3	247

K. T. 38,2

$n_1 = 0{,}971$ $n_2 = 1{,}4360$

— Verl. = 0,5743

berichtigtes $n_2 = 0{,}8617$

Versuch VI. 17. V. 90. Kaninchen II.

Gew. 1430 gr. Körp. Temp. 39,1

Ta = 290,3

ba = 733,9

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
3 h 5	17,7	17,7	—
20	19,3	17,8	126
30	20,5	17.8	156

Körp. Temp. 39,1

40	21,2	17,85	179
50	22	18	190
4 h	22,2	18,1	192
10	22,25	18,1	193

K. T. 39

Nach Injektion von 1 ccm ders. Lös.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
4 h 20	23,2	18,3	190
30	23,2	18,3	204
40	24	18,3	211
50	24,8	18,35	218
5 h	25,3	18,4	220
10	25,3	18,4	221
15	25,2	18,4	221

K. T. 37,3

$n_1 = 1{,}127$ $n_2 = 1{,}284$

— Verl. = 0,460

berichtigtes $n_2 = 0{,}824$

Versuch VII. 18. V. 90. Kaninchen I.

Gew. 1590 gr. Körp.-Temp. 38,8

Ta = 290,6

ba = 740,1

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
10 h	18	18	—
10	19,7	18,3	143
20	20,4	18,8	152
30	21	19	169
40	21,4	19	184
50	21,4	19	197
11 h	21,45	19,2	210
10	22	19,3	211

K. T. 38,8

Nach Injektion von 1 ccm ders. Lös.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
11 h 15	22	19,3	207
30	23,4	19,3	228
40	23,9	19,3	234
55	23,95	19,3	236
12 h 10	24,2	19,35	237
15	24,2	19,3	236

K. T. 37.8

$n_1 = 1{,}216$ $n_2 = 1{,}367$

— Verl. = 0,352

berichtigtes $n_2 = 1{,}015$

Uebersicht der Versuche mit Chloralhydrat und Morphium.

Ran.	Vers.	m_1	m_2	Inj.	n_1	ber. n_2	Wärme Verlust	Bem.
III	V	167	247	0,5	0,971	0,8617	1,2	— schlechter Ernähr. Zustand
I	IV	199	211	0,5	1,1555	1,044	0,7	
III	II	170	291	1	0,969	0,379	5!	" "
II	VI	193	221	1	1,121	0,824	1,7	—
I	VII	211	236	1	1,216	1,015	1	—
I	III	218	245	1,5	1,247	1,001	0,7	—
II	I	193	230	2	1,153	0,931	1,7!	Collaps

An diese Versuchsreihe schliessen wir eine Reihe von Versuchen mit Chinolin, dessen Temperatur herabsetzende Wirkung bei grossen Dosen von *J. Rosenthal* als Folge verminderten Stoffwechsels gedeutet worden ist. Es wurden zunächst von demselben jedoch nur geringe Dosen von 0,007 bis 0,5 gr. angewandt.

Versuch I. 30. V. 1890, Kaninchen I.

Gew. 1507 gr Körper Temp. 39,5

Ta = 287,9

ba = 736,4

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
9 h 30	15,4	15,4	—
40	19,2	15,5	157
50	20,4	15,6	195
10 h	20,6	15,7	204
10	20,75	15,75	207
20	20,8	15,8	206

Körper Temperatur 39,5

Nach Injektion von 0,007 gr Chinolin

10 h 25	20,5	15,8	162
30	20,1	15,9	180
35	20,45	16	190
40	20,8	16,1	194,5
50	21,1	16,15	199
11 h	21,2	16,25	202
10	21,4	16,4	200
15	21,4	16,4	200
20	21,4	16,4	200

Köper Temperatur 38,7

$$n_1 = \frac{E.\ m_1\ Ta}{ba} \qquad n_2 = \frac{E.\ m_2\ Ta}{ba}$$

log. E = 0,16685 — 2	log. E = 0,16685 — 2
log. m_1 = 2,31597	log. m_2 = 2,30103
log. Ta = 2,45924	log. Ta = 2,45924
log. $^1/ba$ = 7,13281 — 10	log. $^1/ba$ = 8,13281 — 10
log. n_1 = 0,07487	log. n_2 = 0,05993

$n_1 = 1{,}188$ $\quad n_2 = 1{,}148$

— Verlust = 0,067

berichtiges $n_1 = 1{,}081$

Versuch II 1. VI. 90 Kaninchen III.

Gew. 972 gr Körp. Temp. 39,5

Ta = 290,5

ba = 738,5.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
4 h 30	17,7	17,5	—
50	20,7	17,6	126
5 h	21,1	17,6	139
10	21,33	17,68	151
25	21,6	17,7	157
30	21,75	17,75	162
35	21,75	17,8	165
45	21,8	17,8	166
55	21,8	17,8	165

K. T. 39,5.

Nach Injektion von 0,02 gr ders. Lös.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
6 h 5	21,7	17,8	152
20	22,2	17,8	160
30	22,2	17,85	166
40	22,1	17,9	163
50	22,1	17,9	160
7 h 7	21,8	17,9	150

K. T. 39.

$n_1 = 0{,}9589$ $n_2 = 0{,}8664$

— Verl. = 0,0926

berichtigtes n_2 = 07738

Versuch III. 2. VI. 1890 Kaninchen I.

Gew. 1555 gr. Körp.-Temp, 39,8.

Ta. = 239,7

ba = 739,5

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
4 h 15	21,1	21,2	—
30	23,3	21,2	99
40	23,9	11,3	113
50	24,3	21,4	122
5 h	24,6	21,5	130
15	24,9	21,7	134
35	24,95	21,65	145

K. T. 39,8.

Nach Injektion von 0,08 gr. ders. Lös.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
5 h 45	24,8	21,6	120
50	24,9	21,7	144
6 h 5	25,2	21,4	172
10	25,4	21,4	182
15	25,55	21,35	188
25	25,65	21,3	197
40	25,8	21,2	225
55	26,1	21,2	219
7 h	26	21,2	221
10	26,05	21,15	217

K. T. 39,0

$n_1 = 0{,}8456$ $n_2 = 1{,}313$

— Verl. = 0,09

berichtigtes $n_2 = 1{,}222$!

Versuch IV. 2. VI. 1890. Kaninchen III.
Gew. 1007 gr. Körp.-Temp. 39,0.

Ta = 294,1

ba = 798,5.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
3 h 15	21,6	21,6	—

30	24	12,6	113
4 h	24,9	21,7	143
15	25,1	21,7	150
30	25,1	21,7	153

K. T. 39.

Nach Injektion von 0,12 gr. ders. Lös.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
4 h 35	25,1	21,7	146
50	26	21,8	207
5 h	26,5	21,85	212
10	26,4	21,9	208

K. T. 38,5

$n_1 = 0{,}8946$ $n_2 = 1{,}235$

— Verl. = 0,168

berichtigtes $n_2 = 1{,}072$!

Versuch V. 3. VI. 90. Kaninchen I.
Gew. 1555 gr. Körp. Temp. 39,7.

Ta = 292,6

ba = 740,1

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
3 h	20,0	20,0	—
15	22,5	20,1	102
30	22,3	20,2	125
50	24,1	20,25	135
4 h	24,3	20,3	136
10	24,4	20,3	135

K. T. 39,7

Nach Injektion von 0,12 gr ders. Lös.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
4 h. 15	24,4	20,3	120
25	25,8	20,4	148
40	26,2	20,4	175

4 h 50	26,4	20,4	198
5 h.	26,6	20,4	217
20	26,9	20,4	228
30	26,9	20,3	227

K. T. 39,3

$n_1 = 0{,}7837$ $n_2 = 1{,}324$

— Verl. = 0.104

berichtigtes $n_2 = 1{,}220$!

Versuch VI. 4. VI. 90. Kaninchen I.

Gew. 1560 gr, Körper-Temp. 39,4.

Ta = 290

ba = 737,6.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
2 h 15	18,6	18,6	—
30	20,1	18,6	78
45	21,2	18,7	109
3 h	21,75	18,75	128
10	21,9	18,8	132

Körper-Temperatur 39,4.

Nach Injection von 0,18 gr derselben Lösung.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
3 h 15	21,9	18,8	121
20	22,1	18,8	142
30	22,4	18,85	165
40	22,75	18,9	197
50	23,1	18,9	204
4 h	23,3	18,9	216
10	23,2	18,9	224
20	23,3	18,9	227
30	23,3	18,85	226
35	23,3	18,9	226

Körper-Temperatur 38,7.

n_1 = 0,7651 n_2 = 1,311

— Verl. = 0,171

berichtigtes n_2 = 1,140!

Versuch VII. 7. V. 90. Kaninchen III.

Gew. 1000 gr, Körper-Temp. 39,5

Ta = 289,9

ba = 736,9.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
3 h	17,3	17.3	—
4 h 15	21,9	17,5	160

Körper-Temperatur 39,5.

Nach Injection von 0,01 gr derselben Lösung.

4 h 20	21,9	17,5	150
5 h 30	23,6	17,4	140

Körper-Temperatur 39,0.

n_1 = 0,9243 n_2 = 0,8088

— Verl. = 0,0888

berichtigtes n_2 = 0,7200

Versuch VIII 5. VI. 1890 Kaninchen III.

Gew. 1560 gr. Körp. Temp. 39,9

Ta = 289,9

ba = 736,9

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
5 h 40	23,2	17,4	—
6 h	22,8	17,3	180
7 h	23	17,5	206

K. T. 39,8

Nach Injektion von 0,04 gr derselben Lösung.

7 h	23	17,5	185
8 h	23,3	17,4	218

5	23,35	17,4	219
10	23,4	17,4	218

Körper-Temperatur 39.

$n_1 = 1{,}19$ $n_2 = 1{,}265$

— Verl. = 0,267

berichtigtes n_2 0,998

Versuch IX. 8. V. 90. Kaninchen III.

Gew. 1005 gr, Körper-Temp. 38,8.

Ta = 291,4

ba = 738,8.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
3 h 20	18,8	18,8	—
4 h	22,1	18,9	160
5	22,1	18,9	161

Körper-Temperatur 38,8.

Nach Injektion von 0,2 gr derselben Lösung.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
4 h 10	22	18,9	140
20	23,9	19	189
50	24,72	19	238
5 h 20	25,8	19	249

Körper-Temperatur 38°.

$n_1 = 0{,}9325$ $n_2 = 1{,}442$

— Verl. = 0,143

berichtigtes n_2 = 1,299!

Die bis jetzt mit Chinolin ausgeführten Versuche beschäftigen sich mit Dosen von 0,007 bis 0,2 gr, wobei wir bemerken wollen, dass die gleichzeitig von andern[1]) im Erlanger physiologischen Institut ausgeführten Versuche nur bis zu einer Dosis von 0,18 gr gingen. Die unter III, IV, V, VI und IX beschriebenen

[1]) Müller. Ueber den Einfluss von Morphium, Chinolin, Chinin und Antipyrin auf Kohlensäureproduktion bei Kaninchen. Erlangen.

Versuche, in denen Gaben von 0,08 bis 0,2 gr. Chinolin verabfolgt wurden, zeigen nun alle ein merkwürdiges Verhalten bezüglich ihrer Wärmeproduktion; da sowohl die Manometer-Ausschläge nach der Injektion wesentlich grösser waren als vor derselben, als auch trotz Abzuges der resp. Wärmeverluste die Werthe von n_2 die von n_1 weit übertrafen, während bei den geringeren Injektionen von 0,007 bis 0,04 ein umgekehrtes Verhalten zu beobachten war. Wir haben daher an die Reihe dieser abweichenden Versuche eine solche von drei Versuchen, bei welchem das 2 und 3fache der bisher grössten Dosis injiziert wurde, angeschlossen, um zu sehen, ob bei diesen ganz grossen Dosen nicht unter Erscheinungen des Collapses eine Verringerung der Wärmeproduktion nach der Injektion eintreten würde und haben durch die gemachten Versuche diese Erwartung bestätigt gesehen. Leider konnten die Gaben nur bis zur Höhe von 0,5 gr. dargereicht werden, da wir sahen, dass bei einer derartigen Injektion kurz nachdem das Tier aus dem Apparate genommen und der Versuch beendigt war, der exitus letalis unter den Zeichen schwerster Vergiftung — Convulsionen — eintrat. Da wir zu allen Versuchen mit Chinolin eine Lösung desselben in H Cl benutzten, mussten wir, bevor wir an die grossen Dosen gingen, Controlversuche machen, ob nicht die Einwirkung der H Cl den Erfolg beeinträchtigte. Es wurden also zuerst per os durch Schlundsonde und ferner, um die Wirkung der einer Injektion analog zu machen, die bei solchen Dosen eintrat, vermittelst der *Pravaz*'schen Spritze, Injektionen von 0,08 bis 0,11 gr H Cl in 7,3%iger Lösung in Wasser gegeben; der Erfolg war jedesmal ein negativer; d. h. es trat ausser der localen Aetzwirkung, die sich in

Abszessen äusserte, keine Aenderung in der Wärmeproduktion ein. Wir waren demnach berechtigt, die im Chinolin vorhandene H Cl unberücksichtigt zu lassen. Der Genauigkeit halber wollen wir hinzufügen, dass sich bei einer mit 0,11 gr H Cl gemachten Injektion die Werthe von n_1 und n_2 auf 1,215 und 1,212 bezifferten. Wir wollen jetzt über die drei mit grossen Dosen von Chinolin gemachten Versuche berichten und daran eine Zusammenstellung sämmtlicher mit diesem Medikamente gemachten Versuche anschliessen.

Versuch X. 13. VI. 90. Kaninchen I.

Gew. 1210 gr. Körp. Temp. 39,2.

Ta = 290,9

ba = 732

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
2 h 10	18,3	18,3	—
35	10,7	184	111
50	21,3	186	128
3 h	21,4	186	130

K. T. 39,2.

Nach Injektion von 0,33 gr. Chinolin.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
3 h 5	21,4	18,6	108
35	22,8	18,9	170
55	22,8	19,25	154
4 h 5	22,7	19,3	153

K. T. 39,2

$n_1 = 0{,}7586$ $n_2 = 0{,}8928$

— Verl. = 0,4220

berichtigtes $n_2 = 0{,}4708$

Versuch XI. 13. VI. 90. Kaninchen IV.
Gew. 1920 gr, Körper-Temp. 39,9.
Ta = 290,9
ba = 732.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
4 h 15	22,2	19,3	—
25	22,8	19,3	132
40	23,6	19,3	161
55	23,9	19,25	180
5 h	24,1	19,2	188
10	24,25	19,2	194
20	24,25	19,2	194

Körper-Temperatur 39,9.

Nach Injection von 0,33 gr derselben Lösung.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
5 h 25	24,25	19,2	160
6 h 30	25	19,5	208
35	24,95	19,5	201

Körper-Temperatur 39,3.

$n_1 = 1{,}132$ $n_2 = 1{,}173$
— Verl. = 0,205
berichtigtes $n_2 = 0{,}968$

Versuch XII. 12. VI. 90. Kaninchen IV.
Gew. 1862 gr, Körper-Temp. 39,3.
Ta = 289,6
ba = 732,5.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
2 h 15	17,8	17,7	—
3 h 5	22	18	168
15	22,2	18,1	174
25	22,5	18,1	179
40	22,6	18,18	182

Körper-Temperatur 39,3.

Nach Injektion von 0,5 gr Chinolin in 20%iger Lösung mit 3,214 % HCl.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
3 h 50	22,4	18,2	159
55	22,3	18,2	174
4 h 5	22,73	18,25	188
55	22,8	18,5	177

Körper-Temperatur 38,3

$n_1 = 1{,}057$ $n_2 = 1{,}028$

— Verl. = 0,710

berichtigtes $n_2 = 0{,}318$

Chinolin.

Vers.	Kan.	m_1	m_2	n_1	ber. n_2	Inj.	Wärme Verlust	Dat.	Bem.
I	I	206	200	1,188	1,081	0,00[illegible]	0,8	30. V	—
VII	III	160	140	0,9243	0,72	0,01	0,5	5. VI	—
II	III	166	150	0,9589	0,7738	1,02	0,5	1 „	—
VIII	I	206	219	1,19	0,998	0,04	0,8	5 „	—
III	I	145	221	0,8456	1,222	0,08	0,8	2 „	—
IV	III	153	212	0,8947	1,072	0,12	0,5	2 „	—
V	I	136	228	0,7837	1,22	0,12	0,4	3 „	—
VI	I	132	226	0,7621	1,14	0,18	0,7	4 „	—
IX	III	161	249	0,9325	1,299	0,21	0,8	7 „	—
X	I	130	153	0,7586	0,4708	0,33!	1,7!	13 „	Sehr starker Collaps
XI	IV	194	201	1,132	0,968	0,33!	0,6	13 „	Mäss. Collaps
XII	IV	182	177	1,057	0,318'	0,5!	1!	12 „	Starker Collaps Exit.let.

Da das Ergebniss der, mit Chinolin gemachten Versuche aus der obigen Tabelle genügend ersichtlich ist, lassen wir unmittelbar darauf eine Reihe von Versuchen mit Chininum muriaticum folgen, über deren Ergebnisse wir im weiteren Verlaufe berichten werden.

Versuch I. 16. VI. 90. Kaninchen I.
Gew. 1195 gr. Körp.-Temp. 38
Ta = 288,6
ba = 740

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
2 h 5	15,9	15,8	—
40	18.4	16,05	120
55	19,1	16,3	140
3 h	19,3	16,3	142
10	19,05	16,4	149
25	19,45	16,45	142

Körper Temperatur 38
Nach Injektion von 1 ccm Chinin muriat. in 2% Lösung.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
3 h 30	19,4	16,5	132
45	19,4	16,6	148
4 h	19,35	16,5	148

gemessen 4 h 15 K. T. 39,8!!!
„ „ 5 h 15 K. T. 39,5

log. E = 0,16685 — 2	log. E = 0,16685 — 2
log. m_1 = 2,15229	log. m_2 = 2,17026
log. Ta = 2,46030	log. Ta = 2,46030
log. 1/ba = 7,13073 — 10	log. 1/ba = 7,13073 — 10
log. n_1 = 0,91017 — 1	log. n_2 = 0,92814 — 1
n_1 = 0,8132	n_2 = 0,8475
	+ Zunahme = 0,5736
	berichtigtes n_2 = 1,4211!

Versuch II. 16. VI. 90. Kaninchen IV.
Gew. 2021 gr. Körp. Temp. 38,5.

Ta = 238,6
ba = 740

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
4 h 10	19,45	16,3	145
15	19,8	16,5	168
30	22,1	16,65	230
5 h 15	24,1	17,5	278
25	24,1	17,5	272

K. T. 38,5

Nach Injektion von 0,02 gr. ders. Lös.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
5 h 30	24	17,5	250
35	23,8	17,7	258
50	24,1	17,9	263
6 h 10	24,2	17,95	256

K. T. 38,9!!!

$n_1 = 1{,}592$ $n_2 = 1{,}4890$
$+$ Zunahme $= 0{,}2395$
berichtigtes $n_2 = 1{,}7285$!

Versuch III. 17. VI. 90. Kaninchen V.
Gew. 1950 gr. Körp. Temp. 38,4

Ta = 291,6
ba = 739

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
3 h 35	18,3	18,3	—
50	24,7	18,5	238
4 h	24,6	18,7	263
15	25,3	18,9	275
30	25,5	18	271

K. T. 38,4

Nach Injektion von 0,02 gr. ders. Lös.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
3 h 35	25,1	19,1	248
45	25,1	19,2	250
50	25,35	19,3	250
4 h	25,4	19,4	225

K. T. 39,8!!!

$n_1 = 1{,}594$ $n_2 = 1{,}460$

$+$ Zunahme $= 1{,}213$

berichtigtes $n_2 = 2{,}6733$!

Versuch IV. 19. VI. 90. Kaninchen VI. Gew. 1680 gr. Körp.-Temp. 40.

Ta = 290,6

ba = 736

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
2 h 50	18	18	—
3 h 20	23,2	18	220
40	23,35	17,8	235
50	23,3	17,8	235

K. T. 39,8

Nach Injektion von 0,4 gr. ders. Lös.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
4 h	22,2	17,8	167
10	22,9	17,8	280
20	24	17,8	280
30	24,45	18	295
40	25,1	18,1	295
50	25	18,1	295

K. T. 38,3

$n_1 = 1{,}363$ $n_2 = 1{,}780$

$-$ Verlust $= 0{,}555$

berichtiges $n_2 = 1{,}2443$

Versuch V. 20. VI. 90. Kaninchen VI.
Gew. 1742 gr. Körp.-Temp. 39,4

Ta = 289,4
ba = 738,5

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
1 h 25	21,0	11,0	—
5 h	20,5	17,2	180
15	21	17,25	201
25	21,3	17,4	210

K. T. 38,4

Nach Injection von 1,065 gr. ders. Lös.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
2 h 40	20,9	17,4	152
55	21,7	17,6	182
3 h	22,1	17,6	187
15	22,1	17,65	189
30	22,2	17,7	190

K. T. 37,9

$n_1 = 1{,}2084$ $n_2 = 1{,}0933$
— Verl. = 0,1887
berichtigtes $n_2 = 0{,}9146$

Versuch VI. 20. VI. 90. Kaninchen VI.
Gew. 1627 gr, Körper-Temp. 38,5.

Ta = 289,4
ba = 738,5.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
3 h 40	21,65	17,8	140
4 h	23,1	18	214
30	23,4	18,2	219

Körper-Temperatur 38,5.

Nach Injektion von 0,07 gr. derselben Lösung.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
4 h 35	23,1	18,2	182
5 h	23,1	18,2	230
10	23,3	18,2	230
20	23,5	18,2	228

Körper-Temperatur 38,5

$n_1 = 1{,}2602$ $n_2 = 1{,}3235$

— Verl. = 0,1810

berichtigtes $n_2 = 1{,}1425$

Versuch VII. 20. VI. 90. Kaninchen I.
Gew. 1111 gr, Körper-Temp. 39.

Ta = 289,4

ba = 738,5.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
5 h 20	23,5	18,2	124
6 h	22,6	18,2	178
15	22,6	18.2	177

Körper-Temperatur 39.

Nach Injection von 0,075 gr derselben Lösung.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
6 h 20	22,4	18,2	160
40	21,9	18,2	165
7 h	21,8	18,2	165

Körper-Temperatur 38,5.

$n_1 = 1{,}0293$ $n_2 = 0{,}94947$

— Verl. = 0,1646

berichtigtes $n_2 = 0{,}78487$.

Versuch VIII. 21. VI. 90. Kaninchen VI.
Gew. 1680 gr, Körper-Temp. 40.

Ta = 289,9

ba = 739.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
1 h 20	17,4	17,3	—
2 h 10	22,4	17,5	220
20	22,8	17,5	232
30	22,9	17,6	231

Körper-Temperatur 40.

Nach Injektion von 0,15 gr derselben Lösung.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
2 h 40	22	17,4	198
3 h	22,4	17,6	202
30	22,3	17,6	196
4 h	22,3	17,5	195

Körper-Temperatur 37,5.

$n_1 = 1{,}3365$ $n_2 = 1{,}11233$

$-$ Verl. $= 0{,}6222$

berichtigtes $n_2 = 0{,}5011$.

Versuch IX. 21. VI. 90. Kaninchen IV.

Gew. 1750 gr, Körper-Temp. 39.

Ta = 289,9

ba = 739.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
4 h 5	22	17,5	180
40	21,8	17,5	200
50	21,8	17,5	203
5 h	21,9	17,5	202

Körper-Temperatur 39.

Nach Injektion von 0,18 gr derselben Lösung.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
5 h 5	21,4	17,4	186
30	23,5	17,8	189
40	23,5	17,8	188

50	23,4	17,8	189

Körper-Temperatur 36,2!

$n_1 = 1{,}1636$ $n_2 = 1{,}0888$

— Verl. = 0,8364

berichtigtes $n_2 = 0{,}2524$.

Versuch X. 21. VI. 1890, Kaninchen I.
Gew. 1100 gr Körper Temp. 39,5
Ta = 289,9
ba = 739

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
4 h	23	17,3	160
30	23,4	17,3	180
40	23,4	17,3	180

K. T. 39,5

Nach Injektion von 0,18 gr. ders. Aös.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
6 h 45	23,1	17,1	165
55	23,7	17,3	180
7 h 10	23,7	17,4	194
20	23,7	17,4	196
30	23,6	17,4	196,5

K. T. 37,5

$n_1 = 1{,}0369$ $n_2 = 1{,}132$

— Verl. = 0,587

berichtigtes $n_2 = 0{,}545$

Versuch XI. 22. VI. 90. Kaninchen VI.
Gew. 1650 gr. Körper Temp. 39,8.
Ta = 191,6
ba = 738,5

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man
10 h 10	19,1	19	—

11 h	23,3	19,5	206
20	24,5	19,6	217
30	24,55	19,6	218
40	24,6	19,6	218

K. T. 39,8

Nach Injektion von 0,18 gr derselben Lösung.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
11 h 50	24,1	19,3	199
12 h	24,3	19,5	212
40	24,7	19,8	220
50	24,9	20	223
1 h	24,9	20	223

K. T. 37,8

$n_1 = 1{,}264 \quad n_2 = 1{,}293$

$-$ Verl. $= 0{,}550$

berichtigtes $n_2 = 0{,}743$

Versuch XII. 22. VI. 1890 Kaninchen IV.
Gew. 1700 gr. Körp. Temp. 38,5

Ta = 292,1

ba = 738,5

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
4 h	19,5	19,4	—
5 h	22,6	19,4	150
10	22,6	19,3	150

K. T. 38,5.

Nach Injektion von 0,16 gr derselben Lösung.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
5 h 15	22,5	19,3	120
45	23,1	19,3	150
50	23,1	19,35	154
6 h	23,1	19,35	155

K. T. 37,5

n_1 = 0,87121 n_2 = 1,90025

— Verl. = 0,4533

berichtigtes n_2 = 1,44695!

Chinin.

Vers.	Kan.	m_1	m_2	n_1			Wärme Verlust	Dat.	
I	I	142	148	0,8132	1,4211	0,02	—1,8!	16. VI	—
II	IV	272	256	1,592	1,7285	0,02	—0,4!	16 "	—
III	V	271	252	1,594	2,6733	0,02	—1,4!	17 "	—
IV	VI	235	307	1,363	1,2344	0,04	1,5	19 "	—
V	IV	210	190	1,2084	0,9146	0,065	0,5	20 "	—
VI	VI	219	228	1,2602	1,1425	0,07	0,5	20 "	—
VII	I	177	165	1,0243	0,78487	0,075	0,5	20 "	—
VIII	VI	231	195	1,3365	0,5011	0,15	2,5!	21 "	Collaps
XII	IV	150	155	0,87121	0,44695	0,16	1	22 "	Collaps
IX	IV	202	189	0,1636	0,2522	0,18	2,8!	21 "	Starker Collaps
X		180	196	1,0369	0,545	0,18	2!	21 "	"
XI	VI	218	223	1,264	0,743	0,18	2!	22 "	"

An der obigen Tabelle sehen wir ein höchst merkwürdiges Verhalten der Wirkung des Chinins auf den tierischen Körper, vorausgesetzt, dass das Medikament in kleinen Gaben verabfolgt wird.

An den drei erst beschriebenen Versuchen machen wir nämlich die Wahrnehmung, dass eine bedeutende

Steigerung der Körpertemperatur des Tieres nach der jedesmaligen Injektion eintritt. Wir haben ausser den drei mitgeteilten Versuchen noch drei weitere mit derselben Dosis angestellt, deren ausführliche Beschreibung aber überflüssig ist, da sie genau dasselbe Resultat ergaben.

Wie haben wir uns nun eine solche Temperatursteigerung — sie erreichte in einem Falle fast 2° C — bei einer Injektion eines spezifischen Antipyretikums, wie es das Chinin ist, zu erklären? Es ist schon früher die Wahrnehmung gemacht worden, dass das Chinin, das Antipyrin, sowie andere antifebrile Mittel, auf den gesunden tierischen Organismus durchaus nicht dieselbe starke, Temperatur herabsetzende Wirkung ausüben, wie auf den fieberhaften. Es wurde schon in einer im physiologischen Institut zu Erlangen gefertigten Arbeit darauf hingewiesen, dass bei kleinen Dosen der genannten Mittel ein Unterschied in der Körpertemperatur vor und nach der Injection nicht eingetreten sei; noch nie aber ist von einer Temperatur steigernden Wirkung des Chinins mit Sicherheit berichtet worden!

Wie können wir uns nun einen solchen Vorgang erklären? Nach *Binz* bewirkt das Chinin durch seinen Einfluss auf das Protoplasma die Einschränkung von Oxydationsprocessen dadurch, dass es die vasomotorischen Centren lähmt. Es sind hierbei jedoch nur Versuche mit grösseren Dosen als 0,04 gr gemacht worden. Es hindert uns aber nichts anzunehmen, dass nicht bei Anwendung kleinerer Dosen analog der Wirkung der Nervina statt einer Lähmung der zelligen Gewebe eine Erregung derselben stattfindet. Sehen wir doch, dass das Strychnin, Digitalis, Nicotin, kurz fast alle Nervina in kleinen Dosen die Nervencentren

erregen, in grösseren aber dieselben lähmen. Bei der Nervenzelle ist nun die Erregung leicht nachweisbar durch Zuckungen; analoge Wirkungen treten bei den andern Zellen nicht auf. Wir wissen ferner, dass das Chinin in den gewöhnlichen Dosen, also 1 bis 2 gr, eine Herabsetzung der absoluten Zahl der weissen Blutkörperchen bewirkt und ihre amoeboide Beweglichkeit lähmt, indem es z. B., in die Gefässe appliziert, die Leukocythen verhindert, aus denselben herauszutreten. Warum sollte es nicht möglich sein, dass bei den geringen Dosen von 0,02 bis 0,04 gr. gerade die entgegengesetzte Wirkung, also eine erhöhte Beweglichkeit und Lebensfähigkeit eintritt, verbunden mit einer erhöhten Durchlässigkeit der Gewebe für die weissen Blutkörperchen? Freilich dürfte der Nachweis dieser Annahme schwierig sein, aber es hält sich eine solche Hypothese — und mehr soll es ja nicht sein — immerhin in den Grenzen des Möglichen, ja sogar Wahrscheinlichen!

Wir wollen sehen, ob wir nicht aus der reichhaltigen Litteratur über das Chinin einiges für unsere Annahme verwerten können.

In seinen Untersuchungen „über die Zersetzung des Eiweisses unter dem Einflusse von Morphium, Chinin und arseniger Säure“ schreibt *von Boek*:

„*Binz* sah, dass die weissen Blutkörperchen durch das Chinin ihre Bewegungsfähigkeit einbüssen. Was hindert uns anzunehmen, dass auch die übrigen Zellen, wenn auch vielleicht in geringerem Grade, durch das Chinin in ihren Lebenseigenschaften angegriffen werden? Es liegt eine solche Annahme gewiss sehr nahe. Wenn man die Aehnlichkeit zwischen dem Gährungsprozesse und dem Prozesse der Zersetzungen im Körper in Be-

tracht zieht, wenn man bedenkt, dass in beiden Fällen im Wesen dasselbe stattfindet, nämlich der Zerfall eines Stoffes in andere Produkte unter der Einwirkung eines lebenden Organismus, so wird man gewissermassen zu der Annahme genötigt, dass das Chinin auf die Körperzellen ebenso einwirke wie auf die Hefezellen. Der Umstand, dass bei der Gährung das zugefügte Chinin den ganzen Process sistiert, in den Organismus eingeführt, jedoch den Eiweisszerfall nur verlangsamt, beruht nur auf einem quantitativen Unterschiede. Würden wir viel grössere Chiningaben in den Organismus einführen, so würden wir wahrscheinlich auch imstande sein, die Eiweisszersetzung ganz zu unterdrücken".

Auch ich will von dem Rechte, aus analogen Erscheinungen Wahrscheinlichkeitsschlüsse zu ziehen, Gebrauch machen, nur mit der Modifikation, dass ich mir die Reihe nach oben statt nach unten erweitert denke. Es würde sich dann bei ganz kleinen Dosen in der Höhe etwa, wie die von mir angewandten waren, eine abnorm erhöhte Eiweisszersetzung ergeben und eine mit ihr in ursächlichem Zusammenhange stehende Erhöhung der Temperatur wahrscheinlich resultieren.

H. von Boek und *J. Bauer* haben ferner bei Versuchen, die sie an Katzen anstellten, bezüglich der Kohlensäureabgabe nach Chinin, bei grösseren Dosen eine Steigerung derselben, bei kleineren ein Sinken wahrgenommen und ein ebensolches Verhalten bei der Sauerstoff-Aufnahme bemerkt, wovon hier nur darum Kenntnis genommen werden soll, um darzuthun, dass, bei sonst gleichen Bedingungen, das Chinin in kleinen Dosen fast stets und in jeder Hinsicht Wirkungen erzeugt, die denen bei grossen Gaben diametral gegenüberstehen. Dass die Temperatur herabsetzende Wir-

kung des Chinins nicht ihren hauptsächlichsten Grund habe in der Verminderung der Kohlensäureproduktion und der Eiweisszersetzung, finden wir im Verlaufe der oben angeführten Arbeit bewiesen durch das an derselben Stelle aufgeführte Beispiel, dass eine Dosis von 2 gr Chinin im Ileotyphus die Temperatur zur Norm zu bringen vermag, während bei der epidemischen Cerebrospinal-Meningitis eine Wirkung gänzlich ausbleibt. Auch dies ist nicht ohne Interesse für die vorliegende Frage, weil daraus ersichtlich ist, dass man über die direkte Wirkungsursache des Chinins durchaus noch nicht im Klaren ist.

G. Kerner schreibt in seinen „Beiträgen zur Kenntnis der Chininresorption:

„*Liebermeister* und *Jürgensen* haben gezeigt, dass der Temperatur erniedrigende Wert gewöhnlicher (also nicht einmal besonders kleiner) Gaben von Chinin den nicht Fiebernden gegenüber ein kaum wahrnehmbarer ist, welche Beobachtung ich durch eigene Untersuchungen vollkommen bestätigt fand. Diese Verschiedenheit im Verhalten kann nur aufgeklärt werden, wenn man den chemisch-pathologischen Vorgang bei der Temperatursteigerung selbst näher kennt."

Durch Versuche mit kleinen Dosen Chinin[1]) an seinem eigenen Körper, einem gesunden Organismus, erhielt der Verfasser folgende Resultate:

„Ueber die symptomatischen Erscheinungen beim Gebrauch des Alkaloides ist Folgendes zu verzeichnen: Den Einfluss des Mittels auf Temperatur und Puls fand ich so unbedeutend, dass von einer Wiedergabe des darüber Notierten Umgang genommen werden kann."

[1]) K. nahm 0.075 gr 8mal täglich, also 0.6 gr pro die, was relativ noch etwas mehr ist, als die dem Kaninchen injizierten 0.02 gr.

Verfasser glaubt dann im weiteren Verlaufe seiner Arbeit mit Wahrscheinlichkeit auf eine bestehende Proportionalität zwischen der Abnahme der Temperaturen und den vermehrten Gaben von Chinin schliessen zu dürfen.

In der Abhandlung von *Binz*: „Das Chinin" finden wir die Bemerkung: „Am gesunden Tier hebt sich nach kleinen Gaben von Chinin die Körperwärme angeblich ein wenig, nach grossen sinken Puls und Blutdruck.

Zum Schlusse führen wir noch die Beobachtungen von *O. Schmiedeberg* an:

„Am Menschen und an Säugetieren veranlassen kleinere Gaben von Chinin zunächst Zunahme der Pulsfrequenz und Hand in Hand mit dieser eine Steigerung des Blutdruckes. Die Ursache dieser Erscheinungen seitens der Kreislaufsorgane ist noch nicht genügend aufgeklärt. — Grössere Gaben Chinin, beim Menschen etwa von 1 gr. ab, verursachen von vorne herein Abnahme der Pulsfrequenz und Sinken des Blutdruckes, die von einer beginnenden Lähmung des Herzens bedingt werden. — Man hat sich vielfach bemüht, das Verhalten des Stoffwechsels und der Körpertemperatur unter dem Einfluss des Chinins festzustellen. Die darauf gerichteten Untersuchungen haben teils unklare, teils einander widersprechende Resultate geliefert.

Das hängt einerseits von den Wirkungen des Chinins selbst, andrerseits von den angewandten Methoden und den Versuchsbedingungen ab. Nach kleineren Gaben fand man häufig eine Steigerung, nach grösseren meist eine Abnahme der Körpertemperatur. — Aus den im Vorstehenden mitgeteilten Thatsachen geht hervor, dass am gesunden

Organismus durch kleinere Chininmengen ein unter allen Umständen constanter Einfluss auf Temperatur und Stoffwechsel nicht erzielt wird."

Es dürfte vielleicht auffallen, dass die Erforscher des Chinins sich relativ wenig mit der Wirkung des Alkaloids in geringen Mengen beschäftigt haben. Der Grund hierfür liegt aber sehr nahe: Es ist längst festgestellt, dass die Wirksamkeit des Chinins beim Fieberkranken in vielen und kleinen Dosen unter 0,5 gr. pro dosi eine viel weniger gute ist als in grösseren, weniger häufigen und naturgemäss haben denn auch die Forscher — *Binz* an der Spitze — mehr mit solchen Dosen Versuche an Menschen und Tieren angestellt, von denen sie eine gute Wirkung erwarten durften.

Zum Schlusse wollen wir noch die drei Versuche mit Antipyrin folgen lassen, die natürlich, da sie an Zahl zu gering waren, zu einem ersichtlichen Resultat nicht führten. Zur Injektion wurde eine Lösung von

Antipyrin 4,0
Aq. destill. 100,0

benutzt.

Versuch I. 23. VI. 90. Kaninchen I.
Gew. 1075 gr. Körp.-Temp. 39.
Ta = 289,7
ba = 737,4.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
2 h 45	17,2	17,1	—
4 h	20	17,5	123
10	20	17,4	125

K. T. 39.

Nach Injektion von 0,04 gr. Antipyrin.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
4 h 15	19,8	17,4	110
30	19,7	17,3	123
45	19,7	17,2	125
5 h	20,1	17	146
30	20,7	16,9	154

K. T. 39.

$n_1 = 0{,}72113$ $n_2 = 0{,}88843$

Versuch II. 24. VI. 90. Kaninchen VI.
Gew. 1545. Körper-Temp. 38,5.
Ta = 289,5
ba = 738

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
3 h	16,9	16,9	—
15	19	16,8	59
30	19,8	16,9	90
45	20,35	16,9	109
55	20,6	16,9	117
4 h 20	20,6	16,9	128

K. T. 38,5

Nach Injektion von 0,08 gr ders. Lös.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
4 h 25	20,4	16,9	105
5 h	19,5	16,8	120

K. T. 37,1

$n_1 = 0{,}73731$ $n_2 = 0{,}69123$
— Verl. = 0,52436
berichtigtes $n_2 = 0{,}16687$

Versuch III. 24. VI. 90. Kaninchen IV.
Gew. 1650 gr. Körp. Temp. 39

Ta = 289,5

ba = 738

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
5 h 20	19	16,8	95
50	22,4	17	120
6 h 10	22,6	17	145

K. T. 39.

Nach Injektion von 0,08 gr. ders. Lös.

Zeit	Th. l.	Th. r.	Man.
6 h 25	22,5	17	126
50	22,3	16,7	130
7 h	22,3	16,7	128
10	22,2	16,7	128

K. T. 38,2

$n_1 = 0{,}83524$ $n_2 = 0{,}73731$

— Verl. = 0,352

berichtigtes $n_2 = 0{,}38531$

Fassen wir kurz das Resultat zusammen, das uns die drei Versuche ermöglichen, so lässt sich, bei den zwei letzteren wenigstens, mit Sicherheit auf eine, die Wärmeproduktion herabmindernde Wirkung des Antipyrins am gesunden Organismus schliessen.

Ich glaube, den besten Schluss meiner Arbeit damit gefunden zu haben, dass ich meinen hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. *F. Rosenthal* meinen aufrichtigen Dank sage für die Anregung, die er mir bei meinen Untersuchungen gegeben hat.

Litteratur.

Archiv für Anatomie und Physiologie 1888/89.

Archiv für Physiologie. herausgegeben von Pflüger: Band II.
G. Kerner: Beiträge zur Kenntnis der Chininresorption.

Zeitschrift für Biologie:

Band VII. von Boek: Untersuchungen über die Zersetzung des Eiweisses unter dem Einflusse von Morphium Chinin. und arseniger Säure.

Band X. von Boek und I. Bauer: Ueber Kohlensäureabgabe nach Chinin.

Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. II 5. 334.

Binz: Das Chinin. Berlin 1875.

O. Schmiedeberg: Grundriss d. Arzneimittellehre. Leipzig 1888.